

vidéo

son

images

diaporama

animation

Caroline
Arquizan*

La fibrillation atriale étant à la fois une affection fréquente (touchant près de 10 % des sujets âgés de plus de 80 ans)¹ et un puissant facteur de risque d'infarctus cérébral, le risque d'infarctus cérébral attribuable à cette cardiopathie est particulièrement important chez le sujet âgé.

Ce qui est nouveau

Il est recommandé de traiter par anticoagulants oraux les patients de plus de 75 ans ayant une fibrillation atriale, qu'ils aient ou non eu un AVC et qu'ils aient ou non d'autres facteurs de risque embolique.

Les nouveaux anticoagulants offrent de nombreux avantages par rapport aux AVK du fait de leur simplicité d'emploi et de la diminution du risque d'hémorragie cérébrale.

La proportion des infarctus cérébraux associés à une fibrillation atriale est d'autant plus importante que le patient est âgé. Dans la mesure où la fibrillation atriale peut être détectée avant la survenue d'un accident embolique, les infarctus cérébraux liés à la fibrillation atriale peuvent largement être prévenus grâce, notamment, au traitement anticoagulant dont l'efficacité est bien établie. Le traitement anticoagulant par les antagonistes de la vitamine K (AVK) est largement sous-utilisé, en particulier chez le sujet âgé. De nouveaux anticoagulants oraux qui pallient certains inconvénients des AVK offrent désormais de nouvelles perspectives.

Détecter systématiquement la fibrillation atriale

Le diagnostic d'une fibrillation atriale nécessite un enregistrement par électrocardiogramme (ECG) durant l'arythmie ou sur 24 ou 48 heures (holter). Ce dernier est plus sensible et sa rentabilité augmente avec la durée du monitoring.² Par convention, la fibrillation atriale est retenue lorsqu'elle dure plus de 30 secondes, en l'absence de cause aiguë réversible (chirurgie thoracique p. ex.). Le terme de fibrillation atriale non rhumatismale ou non valvulaire correspond aux cas où la fibrillation survient en l'absence de rétrécissement mitral ou de prothèse valvulaire. Si la fibrillation atriale peut parfois provoquer des symptômes (palpitations, douleur thoracique, dyspnée, fatigue, vertiges, voire syncope), dans la majorité des cas, ce trouble du rythme est totalement asymptomatique, ce qui explique que fréquemment, la fibrillation atriale ne se révèle que par une complication, hémodynamique ou embolique. Il est donc recommandé après 65 ans de détecter de manière systématique la fibrillation atriale en consultation (prise de pouls puis ECG).³

Fibrillation atriale et risque d'infarctus cérébral

Si le risque absolu d'infarctus cérébral chez les patients en fibrillation atriale non rhumatismale est en moyenne de 5 % par

* Service de neurologie, hôpital Gui-de-Chauliac, 34 000 Montpellier, France.
c-arquizan@chu-montpellier.fr

TABLEAU 1 SCORE CHA ₂ DS ₂ Vasc		
C	Congestive heart failure/left ventricular dysfunction (insuffisance cardiaque /dysfonction ventriculaire gauche)	1
H	Hypertension (hypertension artérielle)	1
A	Age ≥ 75 years (75 ans et plus)	2
A	Age 65-74 years (64 à 75 ans)	1
D	Diabetes (diabète)	1
S	Stroke (antécédent d'AVC, AIT ou embolie systémique)	2
S	Sex category - female (femmes)	1
Vasc	Vascular disease (maladie vasculaire)*	1
Score maximum		9

D'après la réf. 3.

AIT : accident ischémique transitoire ; AVC : accident vasculaire cérébral.

* Antécédent d'infarctus du myocarde, maladie artérielle périphérique, plaque aortique.

an, il varie en fonction de facteurs de risque indépendants. Plusieurs modèles de stratification du risque ont été développés pour estimer, chez le patient en fibrillation atriale, le risque d'infarctus cérébral et aider à la décision thérapeutique. Le score CHA₂DS₂Vasc (tableau 1) est actuellement recommandé.³ L'âge et un antécédent d'accident ischémique transitoire ou d'accident vasculaire cérébral (AVC) sont les facteurs de risque les plus importants, suivis par les antécédents d'hypertension artérielle, de diabète, d'insuffisance cardiaque, d'événements vasculaires et le sexe féminin. Le risque de récurrence d'infarctus cérébral est très important. Dans l'essai EAFT consacré spécifiquement aux patients ayant eu un accident ischémique transitoire ou un infarctus cérébral mineur récent,⁴ le risque annuel de récurrence était de 12 % dans le groupe contrôle. L'augmentation du risque d'infarctus cérébraux chez les patients en fibrillation atriale concerne aussi bien les patients atteints de fibrillation paroxystique que ceux atteints de fibrillation permanente.

Particularités des infarctus cérébraux associés à une fibrillation atriale

La très grande majorité des infarctus cérébraux survenant chez les patients en fibrillation atriale sont d'origine cardio-embolique, par migration d'un thrombus s'étant développé dans l'auricule gauche. Cependant, compte tenu de la coexistence fréquente de facteurs de risque artériel (âge, hypertension artérielle...), des

accidents d'origine artérielle dus à un athérome des grosses artères (troncs supra-aortiques, crosse de l'aorte) ou une maladie des petites artères perforantes du cerveau (responsable des lacunes cérébrales) peuvent aussi survenir. À l'inverse, si l'on considère que près de 30 % des infarctus cérébraux du sujet âgé sont de cause indéterminée, une proportion non négligeable pourrait être due à une fibrillation atriale méconnue. Les AVC survenant chez les patients atteints de fibrillation atriale ont un pronostic particulièrement sévère avec un taux de mortalité à la phase aiguë de l'AVC doublé et des séquelles neurologiques plus lourdes, comparativement aux patients sans fibrillation atriale.⁵ Cette différence de pronostic en termes de mortalité et de handicap se poursuit dans les années suivantes.

Traitement de la fibrillation atriale

Traitement du trouble du rythme

La restauration d'un rythme sinusal par différentes techniques (pharmacologique, électrique, techniques d'ablation) peut se justifier pour des raisons de mauvaise tolérance clinique ou hémodynamique. Cependant, il n'existe aucune preuve de l'efficacité d'un traitement antiarythmique (dont l'effet est souvent de courte durée) en termes de prévention des complications emboliques. Ce traitement ne dispense donc pas d'un traitement anticoagulant oral.

Traitements antithrombotiques

Antagonistes de la vitamine K

Le bénéfice des AVK en prévention d'un premier accident vasculaire cérébral ou d'une récurrence a été clairement démontré par plusieurs essais dont un portant spécifiquement sur des patients ayant eu un accident ischémique transitoire ou un infarctus cérébral récent.⁴ Ainsi, les AVK diminuent le risque d'infarctus cérébral d'environ 2 tiers par rapport au placebo, et d'environ 40 % par rapport à l'aspirine.⁶ Un *International Normalized Ratio* (INR) cible à 2,5 (INR entre 2 et 3) est recommandé pour obtenir une diminution du risque embolique sans augmentation majeure du risque hémorragique. La combinaison AVK et aspirine majore fortement le risque de saignement et n'est pas recommandée. Les patients âgés de plus de 75 ans ayant été sous-représentés dans les essais contrôlés randomisés, une étude spécifique – BAFTA⁷ – leur a été consacrée. Cet essai randomisé a confirmé la supériorité des AVK sur l'aspirine dans cette tranche d'âge, sans augmentation significative du risque d'hémorragie sévère (incluant les hémorragies cérébrales). À noter que les AVK étaient aussi efficaces chez les plus de 85 ans (qui représentaient 20 % de la population) que chez les plus jeunes. De plus, 2 tiers des patients ont bien adhéré au traitement par AVK et peu de patients étaient surdosés dans cet essai.

Malgré leur efficacité, les antagonistes de la vitamine K sont largement sous-utilisés en raison, d'une part d'une fenêtre thérapeutique étroite et de nombreuses interactions médicamenteuses et alimentaires nécessitant des contrôles biologiques et

des ajustements thérapeutiques fréquents, d'autre part d'un risque d'hémorragie grave, intracrânienne notamment. Dans les essais thérapeutiques récents, le risque d'hémorragie extracérébrale grave et d'hémorragie intracrânienne sous AVK était globalement plus faible que dans le passé (entre 0,3 et 0,7 % par an). Les principaux facteurs de risque de complications hémorragiques (âge, intensité de l'anticoagulation...) ont été utilisés pour développer des scores, comme le score HAS-BLED⁸ (tableau 2) visant à évaluer le niveau de risque hémorragique individuel. Un score élevé (≥ 3) ne doit pas conduire à lui seul à contre-indiquer un traitement anticoagulant oral. Il doit amener à une surveillance particulièrement soignée des facteurs de risque évitables de complications hémorragiques (hypertension artérielle, association non justifiée d'antithrombotiques...) et à adapter la posologie du traitement utilisé.

Les sujets âgés sont à haut risque à la fois de complications emboliques et de complications hémorragiques, mais la balance est globalement en faveur du bénéfice du traitement anticoagulant.

Nouveaux anticoagulants oraux

Ces dernières années ont vu émerger deux classes d'anticoagulants oraux, les inhibiteurs de la thrombine et les inhibiteurs du facteur Xa. Les avantages par rapport aux AVK sont l'absence de suivi biologique spécifique, d'adaptation des doses et leur biodisponibilité non influencée par l'alimentation ; les limites sont l'absence d'antidote et de test d'efficacité. Actuellement, trois médicaments (dabigatran, rivaroxaban, apixaban) ont été comparés aux AVK (en l'occurrence la warfarine) dans de grands essais randomisés, RE-LY,⁹ ROCKET-AF¹⁰ et ARISTOTLE¹¹). Ces médicaments ont prouvé leur supériorité (pour le dabigatran 150 mg et l'apixaban), ou leur non-infériorité (pour le dabigatran 110 mg et le rivaroxaban) par rapport aux AVK, que les patients aient ou non un antécédent d'accident ischémique transitoire ou d'AVC. Il n'y avait pas de différence d'efficacité en fonction de l'âge (en sachant que l'âge moyen était autour de 70 ans dans ces études). Le risque d'hémorragie grave ne différait pas significativement de celui des AVK pour le dabigatran 150 et le rivaroxaban ; il était plus faible que sous AVK pour le dabigatran 110 et l'apixaban. Les patients traités par dabigatran 150 ou rivaroxaban avaient un risque d'hémorragie gastro-intestinale plus élevé que ceux traités par AVK. Une augmentation faible et non significative du risque d'infarctus du myocarde a été notée chez les patients traités par dabigatran par rapport à ceux traités par AVK. Un point important constaté avec ces trois nouveaux anticoagulants a été une réduction d'environ 50 % des hémorragies intracrâniennes. Le risque hémorragique du dabigatran était influencé par l'âge des patients :¹² chez les patients de 75 ans et plus, le risque d'hémorragie grave tendait à être augmenté sous dabigatran 150 mg (2 fois par jour), alors qu'il était plus faible sous dabigatran 110 mg (2 fois par jour), comparativement à la warfarine. Cette interaction concernait les hémorragies extracrâniennes et non les hémorragies intracrâniennes dont le risque était diminué avec les deux doses et indépendamment de l'âge.

Antiplaquettaires

L'aspirine réduit seulement d'environ 20 % par rapport au placebo le risque d'AVC chez les patients en fibrillation atriale.⁶ Le risque d'hémorragie grave (y compris celui d'hémorragie intracrânienne) n'est pas négligeable, en particulier chez le sujet âgé. L'association de clopidogrel est supérieure à l'aspirine seule et inférieure aux AVK pour prévenir les accidents vasculaires cérébraux. Elle comporte un risque d'hémorragie grave similaire à celui des AVK.^{13, 14} En pratique, les antiplaquettaires peuvent être envisagés chez les patients refusant tout traitement anticoagulant oral ou ayant une réelle contre-indication à ce traitement, sous forme d'une association aspirine (75-100 mg) et clopidogrel (75 mg) [en l'absence de risque hémorragique élevé] ou d'aspirine (75-325 mg/j).³

TABLEAU 2 SCORE HAS-BLED		
H	Hypertension (hypertension artérielle)	1
A	Abnormal renal and liver function (anomalie de la fonction rénale ou hépatique) 1 point chacun	1 ou 2
S	Stroke (AVC)	1
B	Bleeding (saignement)	1
L	Labile INR (INR instable)	1
E	Elderly (âge > 65 ans)	1
D	Drugs or alcohol (médicaments ou alcool) 1 point chacun	1 ou 2
Score maximum		9
Mode d'emploi du tableau		
• HTA définie par PAS > 160 mmHg • Anomalie de la fonction rénale définie par une dialyse, ou une transplantation rénale ou créatinine ≥ 200 mmol/L • Anomalie de la fonction hépatique définie par une maladie chronique hépatique (cirrhose) ou des anomalies significatives du bilan hépatique (p. ex. bilirubine à 2 fois la normale en association avec aspartate et alanine aminotransférases, phosphatases alcalines à 3 fois la normale, etc.) • Saignement : antécédents de saignement et/ou prédisposition à un saignement, p. ex. anémie, diathèse hémorragique, etc. • INR labile : INR instable/élevé ou temps insuffisant dans la cible (p. ex. 60 %) • Médicaments/alcool : médicaments associés comme les AINS, les anti-agrégants plaquettaires ou abus d'alcool, etc.		

D'après la réf. 8.

AINS : anti-inflammatoires non stéroïdiens ; AVC : accident vasculaire cérébral ; INR : *International Normalized ratio* ; PAS : pression artérielle systolique.

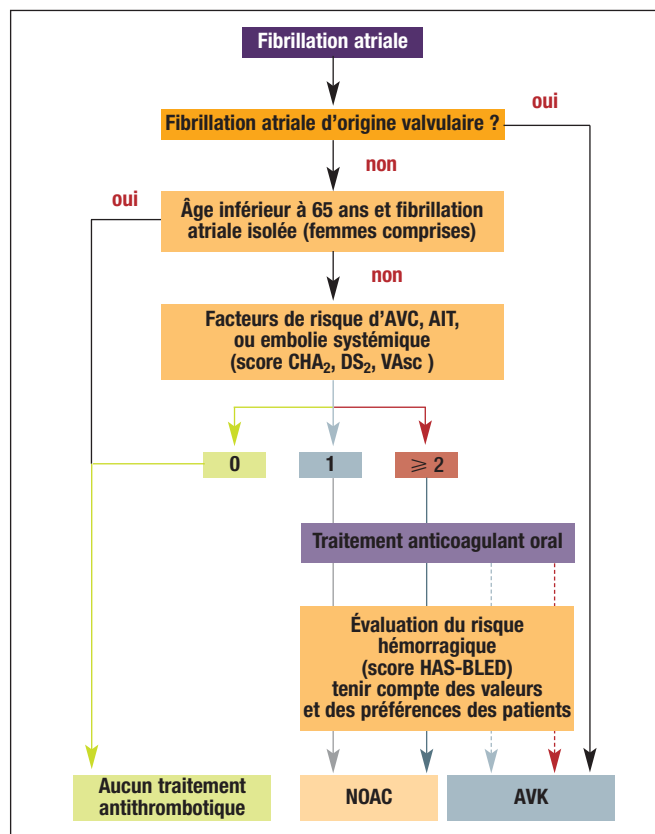


FIGURE Recommandation de l'European Society of Cardiology. D'après la réf. 3

Remarque : les antiagrégants plaquettaires (aspirine et clopidogrel ou, moins efficace, aspirine) peuvent être considérés chez les patients refusant tout anticoagulant, ou ne pouvant les tolérer pour des raisons autres que des saignements. S'il existe des contre-indications aux anticoagulants ou aux antiplaquettaires, l'occlusion, la fermeture ou la chirurgie de l'auricule gauche peuvent être envisagées.

Ligne pleine : meilleure option ; ligne pointillée : alternative.

AVK : antagonistes de la vitamine K ; NOAC : nouveaux anticoagulants oraux.

POUR LA PRATIQUE

- » L'incidence de la fibrillation atriale est élevée chez le sujet âgé.
- » La fibrillation atriale est une des causes principales d'infarctus cérébral du sujet âgé.
- » Les infarctus cérébraux en cas de fibrillation atriale sont plus sévères en termes de mortalité et de handicap.
- » Le risque d'infarctus cérébral est diminué de manière importante par les anticoagulants qui doivent être prescrits dans la majorité des cas.
- » Les nouveaux anticoagulants diminuent le risque d'hémorragie cérébrale de manière spectaculaire et doivent être privilégiés chez le sujet âgé.
- » Il est nécessaire de vérifier la fonction rénale avant l'introduction des nouveaux anticoagulants, et lors du suivi.

En pratique quel traitement pour les patients âgés ayant une fibrillation atriale ?

Selon les dernières recommandations de la Société européenne de cardiologie,³ un âge supérieur à 65 ans justifie à lui seul un traitement anticoagulant oral pour prévenir la survenue d'un infarctus cérébral. Il faut cependant noter que les données sur lesquelles se basent les recommandations actuelles concernent des patients dont l'état de santé a permis une inclusion et un suivi dans un essai thérapeutique. L'extrapolation de ces résultats aux patients très âgés ayant de nombreuses comorbidités, non inclus dans les essais, doit donc être prudente.

La Société européenne de cardiologie³ privilégie clairement les nouveaux anticoagulants chez les patients naïfs d'AVK (v. figure). En l'absence d'essais comparant les nouveaux anticoagulants entre eux, le choix doit être individualisé et tenir compte notamment des caractéristiques du patient et des effets secondaires des traitements.

Lorsque le patient est déjà sous AVK, il est logique de changer lorsque l'INR est instable (< 60 % du temps en zone thérapeutique) avec donc un effet « yoyo », ou enfin, en cas d'hémorragie sous AVK. À ce jour, seuls le dabigatran et le rivaroxaban ont une autorisation de mise sur le marché. Pour le dabigatran, la posologie de 110 mg 2 fois par jour paraît logique chez le sujet de plus de 75 ans.

Si les nouveaux anticoagulants oraux sont d'utilisation plus facile, ils ne doivent pas être considérés comme des traitements anodins. L'observance du traitement est primordiale car du fait de leur courte durée de vie, leur effet disparaît rapidement (contrairement aux AVK). Pour diminuer le risque d'hémorragie grave, il est primordial de vérifier la fonction rénale (en utilisant la formule de Cockcroft) avant l'introduction du traitement et régulièrement dans le suivi, de veiller aux interactions médicamenteuses et d'éviter dans la mesure du possible l'association avec des médicaments antiplaquettaires.

Conclusion

L'âge est un puissant facteur de risque d'infarctus cérébral, justifiant à lui seul la mise en route d'un traitement anticoagulant oral. Les antagonistes de la vitamine K sont très efficaces mais largement sous-utilisés. Les nouveaux anticoagulants sont une alternative intéressante, par leur simplicité d'utilisation et surtout par leur diminution du risque d'hémorragie cérébrale. •

C. Arquizaan déclare participer à des communications ponctuelles pour des enseignements post-universitaires subventionnées par Boehringer et Bayer.

SUMMARY Atrial fibrillation in elderly

Atrial fibrillation (AF) is frequent and a strong risk factor for ischemic stroke in elderly. Ischemic stroke in patients with AF are more severe. Vitamine K antagonist therapy is highly effective for stroke prevention but is associated with hemorrhagic risk. The new oral anticoagulants (direct thrombin inhibitor [dabigatran], and direct factor Xa inhibitors [rivaroxaban and apixaban]) have all shown non inferiority or superiority, with better safety, considering the risk of intracranial haemorrhage. On this basis, it is justified to give them in priority in the vast majority of patients with AF, the choice of the drug and the dose is individual.

RÉSUMÉ Fibrillation atriale du sujet âgé

Chez le sujet âgé, la fibrillation auriculaire est une affection fréquente et un puissant facteur de risque d'infarctus cérébral. Les infarctus cérébraux chez les patients en fibrillation atriale sont particulièrement sévères. Les antagonistes de la vitamine K (AVK) diminuent de manière spectaculaire le risque embolique mais exposent à un risque de saignement et comportent de nombreuses contraintes qui entraînent une sous-utilisation. Les nouveaux anticoagulants (anti-thrombine [dabigatran] et anti-Xa [rivaroxaban et apixaban]) offrent de nouvelles perspectives. Les essais thérapeutiques ont démontré leur non-infériorité ou supériorité par rapport aux AVK et une diminution du risque d'hémorragie cérébrale. Il est donc justifié de les prescrire en première intention, le choix du produit et de la dose étant individuel.

RÉFÉRENCES

1. Furberg CD, Psaty BM, Manolio TA, Gardin JM, Smith VE, Rautaharju PM. Prevalence of atrial fibrillation in elderly subjects (the Cardiovascular Health Study). *Am J Cardiol* 1994;74:236-41.
2. Seet RC, Friedman PA, Rabinstein AA. Prolonged rhythm monitoring for the detection of occult paroxysmal atrial fibrillation in ischemic stroke of unknown cause. *Circulation* 2011;124:477-86.
3. Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: An update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2012;14:1385-413.
4. EAFT (European Atrial Fibrillation Trial) Study Group. Secondary prevention in non-rheumatic atrial fibrillation after transient ischaemic attack or minor stroke. *Lancet* 1993;342:1255-62.
5. Marini C, De Santis F, Sacco S, et al. Contribution of atrial fibrillation to incidence and outcome of ischaemic stroke: results from a population-based study. *Stroke* 2005;36:1115-99.
6. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007;146:857-67.
7. ACTIVE writing group on behalf of the ACTIVE investigators, Connolly S, Pogue J, Hart R, et al. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial. *Lancet* 2006;367:1903-12.
8. ACTIVE investigators, Connolly SJ, Pogue J, Hart RG, et al. Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;360:2066-78.
9. Mant J, Hobbs R, Fletcher K, et al. Warfarin versus aspirin for stroke prevention in an elderly community population with atrial fibrillation (the Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study, BAFTA): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;370:493-503.
10. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaet R, de Vos CB, Crijns HJ, Lip GY. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest* 2010;138:1093-000.
11. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al., for the RE-LY Steering committee and investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361:1139-51.
12. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:883-91.
13. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. Apixaban vs. warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:981-92.
14. Eikelboom JW, Wallentin L, Connolly SJ, et al. Risk of bleeding with 2 doses of dabigatran compared with warfarin in older and younger patients with atrial fibrillation: an analysis of the randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy (RE-LY) trial. *Circulation* 2011;123:2363-72.



BULLETIN D'ABONNEMENT

GMSANTÉ
global média santé

À envoyer à : Global Média Santé,
Service abonnements :
314, Bureaux de la Colline,
92213 Saint-Cloud Cedex

Je règle mon abonnement au prix de _____ € par :

☐ Chèque à l'ordre de Global Média Santé ☐ Carte bancaire

Validité : _____

Date et signature obligatoires

Cryptogramme : _____

(3 derniers chiffres figurant au dos de votre carte bancaire)

O M. O Mme O Mlle

Nom : Prénom :

Adresse : n° Rue :

Code postal : _____

Ville : Tél. :

E-mail :@.....

☐ J'accepte d'être inscrit au site **egora.fr**
(actualités, formation, ainsi que toutes les archives de votre revue depuis 2007)

Pour vous abonner en ligne

www.egora.fr/boutique

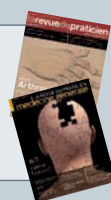
SIMPLE

☐ **Oui**, je m'abonne à *La Revue du Praticien* + son site dédié www.larevuedupraticien.fr pour 1 an au prix de **130 €** au lieu de **175 € soit 26 % de réduction**



DUO

☐ **Oui**, je m'abonne au couplage *La Revue du Praticien* + son site dédié + *La Revue du Praticien-Médecine Générale* pour 1 an au prix de **180 €** au lieu de **340 € soit 47 % de réduction**



Pour tous renseignements : abo@gmsante.fr - Tél. : 01 55 62 69 75 - Fax : 01 55 62 69 56

☐ Je souhaite recevoir une facture acquittée